

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Amigdalite e Psoríase

João Nuno Sardinha Fernandes

MAIO'2020



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Amigdalite e Psoríase

João Nuno Sardinha Fernandes

Orientado por:

Dr.ª Joana de Deus

MAIO'2020

RESUMO

A psoríase é uma doença inflamatória crónica da pele, que afeta cerca de 3% da população adulta. É uma doença autoimune e multifatorial, mediada por células T, com grande impacto na qualidade de vida. A inauguração ou a descompensação de uma psoríase de base, tem sido correlacionada fortemente ao longo dos anos com a amigdalite estreptocócica. O objetivo desta revisão passa por analisar a literatura disponível até a data, de modo a compreender melhor esta relação causal, com base em conceitos epidemiológicos, genéticos, histológicos, fisiopatológicos e clínicos. Geneticamente, verificou-se que os alelos de risco associados à psoríase (HLA-C*06:02) eram mais comuns em doentes com amigdalite crónica e/ou recorrente. Histologicamente, as amígdalas de doentes com psoríase possuem folículos mais pequenos e menor área de centro germinativo, mas com uma maior zona de manto, que é congruente com uma desregulação na resposta imunitária das amígdalas psoriáticas. Esta resposta imunitária alterada traduz-se em mecanismos de mimetismo molecular e reação cruzada entre antígenos bacterianos (proteína M do estreptococos) e humanos (queratinas da pele), mediadas por células T, que resulta na ativação de uma cascata inflamatória com secreção de citocinas, células inflamatórias e ativação de queratinócitos na pele, resultantes da ação de células T procriadas nas amígdalas que migraram via circulação sanguínea para a pele, onde consequentemente acabam por desencadear o fenótipo psoriático. A abordagem terapêutica nestes doentes passa pela antibioterapia ou a amigdalectomia. A amigdalectomia apresenta benefício superior em relação à antibioterapia. No entanto, ainda existem poucos estudos controlados na literatura que fortaleçam o seu nível de evidência. Maior investigação, com recurso a estudos controlados, é necessária para esclarecer a verdadeira eficácia desta cirurgia e discriminar com melhor precisão, quais os grupos de doentes elegíveis para a mesma.

Palavras-chave: amigdalite, estreptococos, psoríase, células T, amigdalectomia.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory disease of the skin, which affects about 3% of the adult population. It is an autoimmune and multifactorial disease, mediated by T cells, with a great impact on quality of life. The inauguration or exacerbation of a chronic psoriasis has been strongly correlated over the years with streptococcal tonsillitis. The purpose of this review is to analyze the literature available to date in order to better understand this causal relationship, based on epidemiological, genetic, histological, pathophysiological and clinical concepts. Genetically, risk alleles associated with psoriasis (HLA-C * 06: 02) were found to be more common in patients with chronic and/or recurrent tonsillitis. Histologically, the tonsils of patients with psoriasis have smaller follicles and a smaller area of the germinal center, but with a larger mantle area which is congruent with a dysregulation in the immune response of the psoriatic tonsils. This changed immune response translates into mechanisms of molecular mimicry and cross reaction between bacterial (streptococcal M protein) and human (skin keratins) antigens, mediated by T cells, that results in the activation of an inflammatory cascade with secretion of cytokines, inflammatory cells and keratinocyte activation in the skin, resulting from the action of T cells produced in the tonsils, which migrated via blood circulation to the skin, where they end up triggering the psoriatic phenotype. The therapeutic approach in these patients involves antibiotics or tonsillectomy. Tonsillectomy has a superior benefit over antibiotic therapy. However, there are still few controlled studies in the literature that strengthen its level of evidence. Further research, using controlled studies, is needed to clarify the true effectiveness of this surgery and to discriminate with better precision, which groups of patients are eligible for it.

Keywords: tonsillitis, streptococcus, psoriasis, T cells, tonsillectomy.

ÍNDICE

Resumo	2
<i>Abstract</i>	4
Introdução	6
Epidemiologia	7
Fundamentos Genéticos	8
Alterações histológicas nas amígdalas de doentes psoriáticos	9
Fisiopatologia	11
Abordagem terapêutica.....	15
Antibioterapia.....	15
Amigdalectomia	16
Conclusão	21
Agradecimentos	22
Referências Bibliográficas	23

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crónica da pele, que afeta 2-3% da população adulta^{1,2}. É caracterizada por placas eritematosas, espessas e descamativas da pele. Estas são resultado de uma hiperproliferação massiva de queratinócitos, induzida pela atividade desregulada da população de células T, nomeadamente células T CD4+, CD8+ e $\gamma\delta$ ³. A psoríase está muito associada a uma redução da qualidade de vida do doente. Doentes com psoríase, reportaram um menor funcionamento físico e psicossocial a níveis equiparáveis com outras doenças crónicas tais como: cancro, artrite, doença cardíaca, hipertensão, diabetes e depressão^{1,4}. A patogénese da psoríase é multifatorial. Envolve uma interação entre fatores imunológicos, genéticos e ambientais. Dentro dos fatores ambientais, a associação entre a amigdalite estreptocócica e o desenvolvimento e manutenção do fenótipo psoriático, assume particular interesse⁴.

As amígdalas palatinas são um órgão importante que integram o sistema de defesa das mucosas do sistema respiratório alto e da abertura do sistema digestivo. Devido à sua localização anatómica, infeções por bactérias, vírus e fungos são comuns, pois integram a primeira linha de defesa do nosso corpo contra microrganismos. Contudo, apenas alguns destes agentes é que causam amigdalite sintomática. Em alguns casos, as amigdalites podem tornar-se recorrentes e persistentes obrigando à realização de uma amigdalectomia para resolução deste quadro infeccioso recorrente⁵.

As amigdalites bacterianas estreptocócicas são as mais graves em termos clínicos, pois estão associadas a muitas complicações pós-infecciosas e doenças sistémicas tais como: glomerulonefrite pós-estreptocócica, febre reumática, e no contexto desta revisão, psoríase.

O primeiro caso reportado de amigdalite aguda e psoríase com relação de causalidade foi em 1916, por *Winfield et al*⁷, em que se inaugurou uma psoríase após um episódio de amigdalite estreptocócica. Desde então, ao longo dos anos têm surgido vários estudos que tentam corroborar a ligação entre estas duas doenças. Vários estudos já provaram que as amigdalites por estreptococos podem anteceder à exacerbação de uma psoríase crónica em placas ou ao aparecimento agudo de uma psoríase gutata. Em casos severos de psoríase, os doentes beneficiam de terapêutica antibiótica precoce ou de uma amigdalectomia sugerindo uma relação casual entre estas duas doenças⁸⁻¹².

No entanto, esta relação de casualidade necessita de ser melhor explorada e caracterizada. Como tal o objetivo desta revisão passa por analisar a literatura disponível até à data, de modo a esclarecer esta conexão, com alguns conceitos epidemiológicos, fisiopatológicos, histológicos, genéticos e clínicos que permitam eventualmente sumarizar a informação e contribuir para uma melhor abordagem nestes doentes.

EPIDEMIOLOGIA

Num estudo prospetivo de *Gudjonsson et al*⁹, concluiu-se que os doentes psoriáticos reportam amigdalite ou outras infeções do trato respiratório alto cerca de 10 vezes mais, em comparação com os doentes do grupo de controlo que não eram portadores de psoríase.

Os subtipos de psoríase que até a data foram comprovados estarem ligados à amigdalite, são a psoríase gutata e a psoríase crónica em placas, sendo a primeira (a psoríase gutata) o subtipo com a correlação clínica mais forte⁸.

No estudo elaborado por *Telfer et al*¹², estes comprovaram haver uma forte associação entre a instalação da psoríase gutata e a amigdalite estreptocócica. Esta é uma associação bem estudada e evidenciada entre infeções estreptocócicas da orofaringe e a psoríase gutata, em que os valores de incidência de infeções por estreptococos neste subtipo de psoríase são de cerca de 56 a 97%¹⁴. A psoríase gutata é caracterizada por um aparecimento agudo de lesões discretas eritematosas de 2-5 milímetros de diâmetro, ao longo do tronco e extremidades. Ocorre mais frequentemente em indivíduos jovens (idade inferior a 30 anos) e episódios agudos recorrentes são comuns.

Por outro lado, a psoríase crónica em placas, também conhecida por psoríase *vulgaris* (por ser o subtipo mais frequente ao estar presente em cerca de 80-90% dos indivíduos com psoríase) é caracterizada por placas eritemato-descamativas bem delimitadas, localizadas mais frequentemente no couro cabeludo, superfícies extensoras dos braços, cotovelos, região umbilical e região sagrada⁸. Esta forma de psoríase não possui uma correlação tão forte com a amigdalite estreptocócica e a sua inauguração após este tipo de infeção não é comum, mas episódios de descompensação ou exacerbação deste subtipo de psoríase já foram reportados ou então a sua instalação derivada de uma psoríase gutata que evoluiu para este subtipo crónico⁸.

Num estudo realizado por *Sigurdardottir et al*¹⁴ em 2018, concluiu-se que a colonização bacteriana nas amígdalas dos doentes com psoríase é maior em termos de frequência e espécies bacterianas em comparação com doentes sem psoríase. Numa amostra de 66 doentes com infeções amigdalinas recorrentes, em que 25 doentes possuíam diagnóstico prévio de psoríase (37,8%) e 41 (62,2%) doentes não, os autores reportaram a presença de culturas de bactérias nas amígdalas de ambos os grupos, concretamente 68% no grupo com psoríase versus 44% do grupo de controlo (sem psoríase), sendo os agentes mais frequentes estreptococos β -hemolíticos¹⁴. Além disso, foi evidenciado que a presença de mais do que uma espécie bacteriana no tecido amigdalino (colonizações polibacterianas), era mais frequente no grupo de doentes com psoríase¹⁴. Isto sugere que as amígdalas dos doentes com psoríase têm uma maior tendência para colonizações bacterianas em comparação com as amígdalas de indivíduos sem esta patologia dermatológica.

FUNDAMENTOS GENÉTICOS

Os fatores desencadeantes para as formas de doença crónica ou recorrente da amigdalite e para a relação consequente com a psoríase ainda não são totalmente compreendidos, no entanto, a predisposição genética tem sido cada vez mais sugerida^{6,15}.

O complexo major de histocompatibilidade (MHC), contém alelos de risco para a psoríase, em que o alelo HLA-C*06:02 é sem dúvida o que tem maior associação. A prevalência de culturas positivas para estreptococos do grupo A de *Lancefield* nas amígdalas, têm demonstrado ser maior em doentes com a presença deste alelo no seu genoma, em comparação com aqueles que não o possuem¹⁶. Cerca de mais de 60% dos doentes com psoríase são portadores de uma das duas classes de alelos de HLA-C*06:02, comparado com a população geral em que este alelo só está presente em apenas 10-15%¹³.

De modo a investigar qual a influência da variação genética na suscetibilidade humana a amigdalites, *Haapasalo et al*⁶, no seu estudo caso-controlo de 2018, utilizaram técnicas de sequenciação genómica e posterior análise dos polimorfismos nucleótidos únicos (ou em inglês - singlenucleotide polymorphism (SNP)) em indivíduos com história de amigdalites recorrentes e/ou crónica versus indivíduos sem estes antecedentes, que funcionaram como controlo. Os autores observaram que o mesmo alelo de risco para a psoríase (HLA-C*06:02) era muito mais comum no grupo dos doentes com amigdalite crónica e/ou recorrente em contraste com o grupo de controlo⁶. Isto leva a concluir que existe uma potencial ligação genética entre a amigdalite e psoríase ao evidenciar-se que

partilham o mesmo alelo de risco, tornando-se numa eventual explicação para o porquê de doentes com psoríase desenvolverem amigdalites de maneira muito mais frequente (e vice-versa) em comparação com os doentes sem estes antecedentes.

ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS NAS AMÍGDALAS DE DOENTES PSORIÁTICOS

As amígdalas contêm numerosos folículos linfoides secundários, que se formam após estimulação antigénica. Estes folículos em termos de arquitetura histológica são divididos em duas grandes zonas, a zona do manto e o centro germinativo (que é circundado pela zona do manto). No centro germinativo possuímos ainda zonas negras e zonas brancas, em que nas zonas negras temos hipermutação e expansão clonal de linfócitos B, enquanto que nas zonas brancas ocorre a seleção antigénica e proliferação celular. As células B, que não são recrutadas, e consequentemente não sobrevivem, são fagocitadas por macrófagos do centro germinativo. A zona do manto é constituída por uma variedade de tipos celulares como: linfócitos B naïves, linfócitos B maduros, linfócitos T e células dendríticas. A região extra-folicular é constituída sobretudo por linfócitos T do tipo CD4⁺¹⁷.

*Sigurdardottir et al*¹⁴ analisaram histologicamente em lâminas coradas de hematoxilina-eosina as amígdalas de 66 doentes ao todo, após sofrerem amigdalectomia, todos com história de amigdalites recorrentes, os quais foram divididos em dois grupos, um grupo com antecedentes de psoríase (25 doentes) outro sem quaisquer antecedentes desta doença, que funcionou como grupo de controlo (41 doentes). Além das alterações da arquitetura histológica, também avaliaram a atividade e conteúdo celular bem como a expressão de um variado número de marcadores celulares fenotípicos da linhagem T presente no tecido amigdalino destes dois grupos, através de técnicas de citometria de fluxo.

Os resultados deste estudo demonstraram grandes diferenças histológicas na expressão e atividade celular da linhagem T das amígdalas dos doentes psoriáticos em comparação com as do controlo. Os autores concluíram que as amígdalas dos doentes com psoríase possuíam folículos mais pequenos, uma maior zona de manto e menor área de centro germinativo. No entanto, a área extra-folicular estava aumentada. Este aumento, poderá ser explicado pela sinergia entre a desregulação da resposta imunitária nas amígdalas psoriáticas (por menores centros germinativos que são importantes para formar a resposta

imune humoral) e as infecções recorrentes por estreptococos, que levam a uma insuficiente eliminação das bactérias, causando um aumento do reservatório intracelular bacteriano nos macrófagos e células epiteliais, que poderá no futuro, contribuir para uma reinfeção se as condições forem favoráveis. Um ponto a favor desta hipótese é o facto de cerca de 9% dos doentes com psoríase serem portadores assintomáticos de estreptococos¹²⁻¹⁴.

Verificaram também, através de técnicas de citometria de fluxo, que o número de células T homólogas da pele (células que expressam à sua superfície antígeno cutâneo associado aos linfócitos, em inglês pela sigla CLA – “cutaneous lymphocyte-associated antigen”), quer da população CD4+ quer da CD8+, estava aumentado significativamente nas amígdalas do grupo de doentes com psoríase e notaram uma relação de proporcionalidade direta entre os seus níveis celulares nas amígdalas e os seus níveis no sangue.

Sabe-se atualmente, que a proliferação epidérmica característica da psoríase é devido sobretudo às interleucinas libertadas pelas células T, em particular a IL-17 e a IL-23¹³⁻¹⁴. Estas células T que produzem estas interleucinas têm em comum expressar na sua superfície os recetores de IL-23 e verificou-se que estas células eram mais frequentes nas amígdalas dos doentes com psoríase. As células T CD4+ das amígdalas dos doentes com psoríase, possuíam maior capacidade migratória, em comparação com as amígdalas de doentes sem psoríase, ao expressarem mais CD62L+ e CCR7+ à sua superfície (marcadores importantes, na capacidade de migração linfocitária)¹⁴⁻¹⁵.

Estes resultados sugerem que a resposta imunitária nas amígdalas psoriáticas é anormal. E que as células T nas amígdalas destes doentes possuem um fenótipo, marcadores e recetores celulares similares com as mesmas células T que estão na base da etiopatogénese da psoríase, sugerindo que a mesma pode iniciar o seu processo nas amígdalas ou pelo menos contribuir para o mesmo¹⁴.

FISIOPATOLOGIA

A psoríase é uma doença mediada por células T, em que os tratamentos standard são dirigidos a este grupo de células com o objetivo de bloquear a atividade destas e consequentemente obter remissão da sintomatologia¹⁹. As amígdalas poderão representar um papel major na psoríase, tendo em conta que estas são um local comum de infeções por estreptococos, e deste modo, sendo as amígdalas sentinelas imunitárias que estão carregadas de células apresentadoras de antígenos e células T, acabam por ser um local major para preparar a ativação das células T contra tais antígenos²⁰⁻²³. Uma das teorias que explica a associação sinérgica entre estas duas doenças, é a teoria do “superantígeno”. Superantígenos são produtos que podem induzir ou ativar vias imunológicas e causar uma poderosa estimulação do sistema imunitário, em particular da população de células T que, como já foi referido, é um dos pilares fundamentais da fisiopatologia da psoríase^{24,25}. A proteína M estreptocócica e o proteoglicano são superantígenos que causam uma resposta imunitária exagerada⁵. Ocorrem mecanismos de mimetismo molecular e reação cruzada, entre antígenos bacterianos e humanos. A proteína M estreptocócica é estruturalmente semelhante às queratinas epiteliais e ambas partilham uma cadeia extensiva de aminoácidos, nomeadamente com as queratinas 16 e 17, queratinas estas que habitualmente não estão presentes numa epiderme normal, mas sim presentes e excessivamente expressadas na epiderme de uma pele com lesões psoriáticas. Como consequência disto, as células T ativadas pela proteína M do estreptococo, poderão igualmente reconhecer estas queratinas e desencadear uma resposta imune na pele por mimetismo molecular com consequente ativação de uma cascata inflamatória, secreção de citocinas, células inflamatórias e ativação de queratinócitos^{18,26}. Mais concretamente, estes antígenos estreptocócicos ativam células T homólogas e/ou de memória da pele presentes nas amígdalas que são CLA + (células que expressam à sua superfície antígeno cutâneo associado aos linfócitos, em inglês pela sigla CLA – “cutaneous lymphocyte-associated antigen”) ¹³⁻¹⁴. Esta ativação em cascata resulta numa hiperplasia da epiderme, demonstrando que as células T efectoras geradas nas amígdalas poderão migrar pela circulação sanguínea para a pele^{14,27}. De forma mais detalhada, a marcha fisiopatológica e os mecanismos moleculares e imunológicos envolvidos na relação casual da amigdalite e a psoríase, podem ser descritos em 2 etapas (1ª etapa: resposta imune à infeção local na amígdala; 2ª etapa: recrutamento de células T,

macrófagos e/ou células apresentadoras de antígeno (APC) para as lesões psoriáticas)¹³ que estão respectivamente narradas, passo a passo, na figura 1 e figura 2.

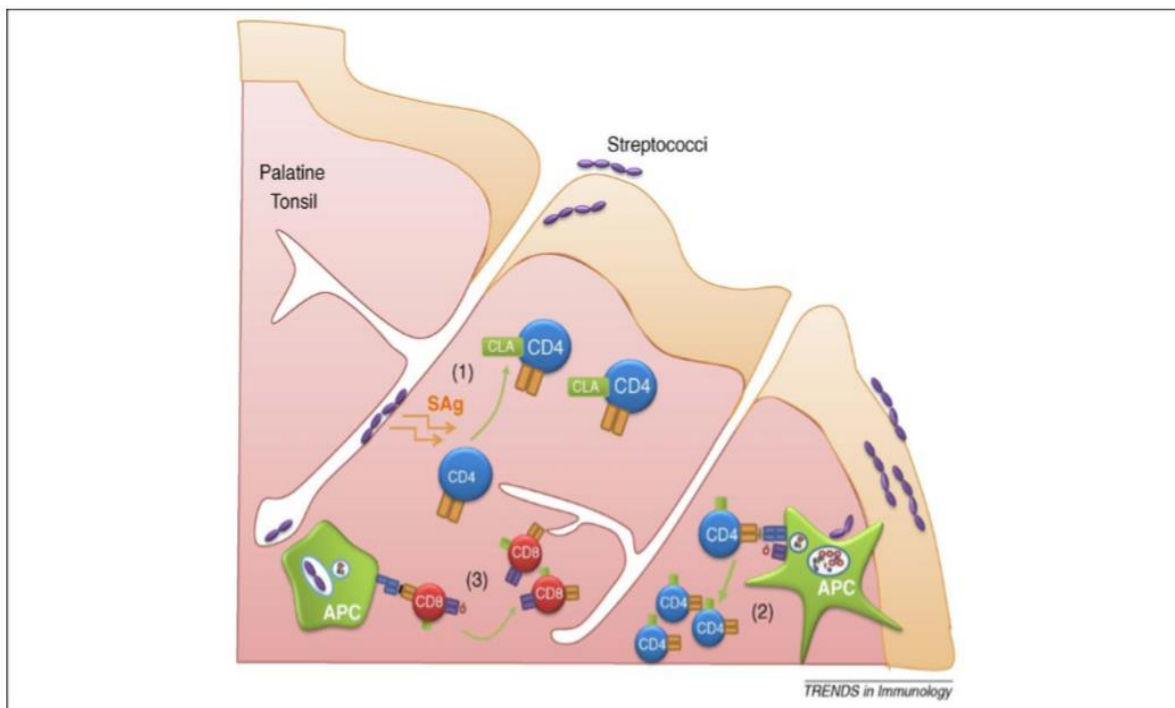


Figura 1 - 1ª etapa (resposta imune à infecção estreptocócica na amígdala): (1): ocorre infecção ou colonização por superantígenos (SAg) provenientes dos estreptococos, com consequente ativação e aumento da expressão dos antígenos cutâneos linfocitários (CLA) pelas células T das amígdalas. (2): a persistência da infecção promove a maturação de células T efectoras CD4+ (azul) e CD8+ (vermelho), que reconhecem os determinantes antigênicos do estreptococo, nomeadamente, o proteoglicano (roxo) e a proteína M (preto), que são expostos pelas células apresentadoras de antígeno (APC, verde). (3): as células T CD8+ expressam à sua superfície o *toll-like-receptor 2* (TLR2), que se liga ao proteoglicano. Os macrófagos e as células apresentadoras de antígeno (APC, verde) internalizam os determinantes antigênicos (que possuem uma atividade imune adjuvante ao estimular os seus recetores intracelulares)^{13,28}. Adaptado de: Valdimarsson, H., Thorleifsdottir, R., Sigurdardottir, S., Gudjonsson, J. and Johnston, A. (2009). *Psoriasis – as an autoimmune disease caused by molecular mimicry*. *Trends in Immunology*, 30(10), pp.494-501.

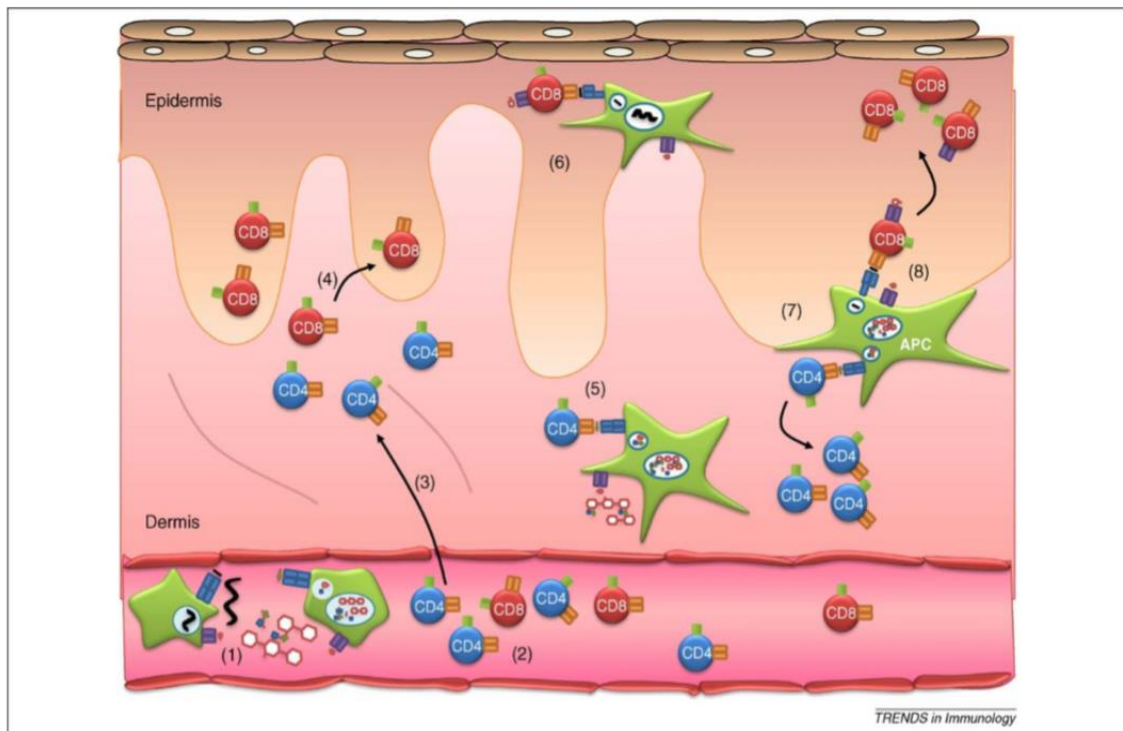


Figura 2 - 2ª etapa (recrutamento de células T, macrófagos e/ou células apresentadoras de antígeno (APC) para as lesões psoriáticas): (1): alguns determinantes antigénicos do estreptococos, incluindo o proteoglicano (vermelho) e proteína M (preto), entram na corrente sanguínea e são sequestrados por monócitos/macrófagos que migram como células apresentadoras de antígeno (APC, verde) para região onde se irão formar as lesões psoriáticas. (2): há um aumento do número de células T CD4+ (azul) e CD8+ (vermelho), na corrente sanguínea dos doentes com psoríase, que respondem/reagem quer aos determinantes antigénicos de origem estreptocócica como às queratinas da pele. (3): as células T CD4+ que expressam CLA, migram da corrente sanguínea para a região da derme. (4): as células T CD8+ que expressam CLA deslocam-se para a epiderme. (5): os determinantes antigénicos bacterianos são apresentados na derme (pelas APC) às células CD4+. (6): os péptidos das queratinas que provocam reação cruzada com os determinantes da proteína M são apresentados predominantemente na epiderme, e como tal, às células CD8+. (7) e (8): por fim, as células APC que estão na junção dermo-epidérmica, podem apresentar peptidoglicano às células T CD4+ por via moléculas HLA classe II e determinantes antigénicos das queratinas às células CD8+ por via HLA classe I¹³, desencadeando a libertação de mediadores inflamatórios e consequente hiperproliferação de queratinócitos. Adaptado de: Valdimarsson, H., Thorleifsdottir, R., Sigurdardottir, S., Gudjonsson, J. and Johnston, A. (2009). *Psoriasis – as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. Trends in Immunology, 30(10), pp.494-501.*

Recapitulando de forma sucinta, a marcha fisiopatológica representada nas figuras 1 e 2, a formação de placas psoriáticas ocorre sobretudo devido à ação de células T CD4+/CD8+, ambas CLA+, provenientes das amígdalas e previamente ativadas (nas amígdalas) por determinantes antigénicos do estreptococo. Estas células, juntamente com mais determinantes antigénicos do estreptococo (proteína M e proteoglicano), migram das amígdalas para a corrente sanguínea.

Na própria corrente sanguínea há mais células apresentadoras (APC) que reconhecem estes determinantes e migram juntamente com as células T CLA+ para o tecido cutâneo.

Chegadas à pele, as células T CD8+ migram para epiderme e as células T CD4+ para a derme. As células T CD8+, por intermédio das células apresentadoras (APC), reconhecem as queratinas da epiderme que mimetizam a proteína M, visto que estas partilham uma cadeia extensiva de aminoácidos, desencadeando a libertação de mediadores inflamatórios e consequente hiperproliferação de queratinócitos.

Por outro lado, as células T CD4+ têm a sua ação na derme. As mesmas ligam-se às células apresentadoras (APC) que vão expor os determinantes antigénicos (anteriormente recolhidos na corrente sanguínea), induzindo a sua expansão clonal e consequente libertação de mediadores inflamatórios, que contribuem de igual modo para a formação das placas psoriáticas.

Assim sendo, a perpetuação deste ciclo inflamatório exige a constante presença e circulação destas células T CLA+, daí que haja uma associação direta entre a assiduidade de células T CLA+ no sangue e a severidade da doença¹³.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

ANTIBIOTERAPIA

O tratamento eletivo e menos invasivo para a amigdalite passa pela antibioterapia. Em que a penicilina é o fármaco de 1ª linha¹.

Nos doentes psoriáticos que demonstram uma relação direta do agravamento ou inauguração dos seus sintomas dermatológicos com as amigdalites estreptocócicas, a antibioterapia poderá ser considerada uma opção terapêutica. Já foi demonstrado que os doentes que são tratados com penicilina ou azitromicina, a longo prazo, apresentam uma melhoria significativa no índice de extensão e gravidade da psoríase, mais vulgarmente conhecido por “Psoriasis Area and Severity Index (PASI)”, em inglês^{1,31}. No entanto, é importante referir que, 20% dos doentes desenvolviam recorrências dos seus sintomas dermatológicos após um ano de follow-up. Por vezes, o estreptococo não é totalmente erradicado com penicilina, eritromicina ou azitromicina, uma vez que estes fármacos não têm ação a nível intracelular e o estreptococo é uma bactéria intracelular facultativa.

A rifampicina e a clindamicina já são antibióticos que atuam a nível intracelular, no entanto, mesmo com esta antibioterapia é provável que o tratamento possua apenas um benefício temporário, tendo em conta que 9% dos indivíduos com psoríase são portadores assintomáticos de estreptococos β -hemolíticos, tornando-se provável que a bactéria acabe por recolonizar a orofaringe após cessamento da antibioterapia^{12,13,14,36,38}.

Outro dos principais motivos pelos quais ocorrem recidivas infecciosas, dificuldade de diagnóstico laboratorial ou cultural e resistência a antibióticos de várias classes nas infeções por estreptococos, é a presença de biofilmes. A influência dos biofilmes na patogénese de outras doenças tais como: dermatite atópica, doença de Lyme e tinea versicolor já foi comprovada noutros estudos^{32,33}. No contexto da psoríase, os biofilmes amigdalinos intracelulares funcionam como uma barreira protetora microbiológica, em que por fenómenos de evasão do sistema imunitário, o estreptococo se mantém latente e protegido graças aos ditos biofilmes, resistindo deste modo à terapêutica antibiótica que não consegue penetrar nos mesmos. Além disso, eles vão funcionar como um ninho de infeção podendo promover a libertação contínua de antígenos que estimulam as células T da pele por mecanismos de mimetização molecular, levando ao surgimento ou agravamento de lesões psoriáticas, como já foi referido anteriormente nesta revisão^{1,18,26}. Este estado crónico, pode explicar os estados de remissão e relapso que fazem parte da

história natural da psoríase. Assim sendo, na presença destes biofilmes, a antibioterapia tem apenas um efeito temporário na melhoria do quadro psoriático, pois os antibióticos destroem qualquer célula que seja exportada destes biofilmes (resolvendo a bacteriemia transitória), impedindo que estes microrganismos desencadeiem uma resposta imune na fase aguda, mas falhando na erradicação bacteriana, permitindo que uma reinfeção, e consequentemente, uma exacerbação da psoríase ocorram no futuro.

Assim, a amigdalectomia poderá ser uma melhor alternativa terapêutica, já que esta é executada com o intuito de remover potenciais reservatórios bacterianos crônicos e resistentes à antibioterapia ou em casos de infeções recorrentes/crônicas^{40,41}.

AMIGDALECTOMIA

A amigdalectomia é uma opção terapêutica controversa para a psoríase, consiste na remoção cirúrgica das amígdalas, ela pode ser executada de forma isolada ou em conjunto com uma adenoidectomia. As indicações clínicas da amigdalectomia no adulto, mais comuns incluem: infecção crônica ou recorrente (57%) e obstrução das vias aéreas superiores devido a hipertrofia amigdalina (27%). Outras indicações, no adulto, poderão ser: apneia obstrutiva do sono, assimetria amigdalina, halitose, abscesso periamigdalino e mononucleose infecciosa^{8,42,43}. As principais complicações da amigdalectomia incluem: dor e hemorragia pós-operatória (a hemorragia pós-operatória ocorre em cerca de 3 a 6% dos doentes com aproximadamente 50% destes a recorrer ao bloco operatório, para resolução da mesma), otalgia reflexa (resultado da manipulação do nervo glossofaríngeo durante a cirurgia). Outras complicações incluem: lesões locais orofaríngeas, erosão ou fratura dentária e deslocação da articulação temporomandibular^{44,45}.

Tem sido sugerido desde já há alguns anos que a amigdalectomia, poderá ser benéfica para os doentes com psoríase resistente à terapêutica convencional dermatológica e em que as crises agudas desta doença estejam relacionadas com episódios recorrentes de amigdalites.

O tratamento convencional da psoríase passa por terapêutica tópica e sistémica que modifica as vias imunológicas que estão na base da proliferação de queratinócitos. Refira-se que, apesar do avanço terapêutico para tratar esta doença e do surgimento de novos fármacos imunomoduladores no mercado, que promovem a remissão e controlo da doença de forma cada vez mais eficaz, esta é, no entanto, uma terapêutica crónica, dispendiosa e que está associado a vários efeitos adversos^{1,29,30}.

Na literatura, é possível encontrar uma forte evidência para a associação entre psoríase gutata e infecções por estreptococos. Mas há poucos estudos, ainda, sobre o papel destas infecções na psoríase em placas crônicas.

Em 2014, *Rachakonda et al*⁴⁶, criaram a maior revisão sistemática até à data sobre os efeitos da amigdalectomia na psoríase. Os autores realizaram uma revisão de 50 anos de literatura existente sobre este tema. Após aplicarem os respectivos critérios de inclusão e exclusão, obtiveram uma amostra de 20 artigos dos quais apenas 4 deles eram estudos controlados, nomeadamente um ensaio clínico aleatorizado e 3 estudos observacionais. Os restantes estudos passaram por casos clínicos e série de casos.

No global dos 410 doentes com psoríase, apresentados nestes 20 estudos, 290 (70%) manifestaram uma melhoria do seu quadro clínico dermatológico. A duração do follow-up destes doentes variou entre 2 meses e 10 anos. A maioria, nesta revisão sistemática, manifestou uma melhoria na severidade da sua psoríase, após a amigdalectomia, alguns deles de forma precoce, designadamente 2 meses depois da cirurgia. Alguns doentes reportaram períodos livres de psoríase após a cirurgia e/ou a psoríase apresentou um nível mais alto de resposta à terapêutica standard comparado com a resposta terapêutica antes do procedimento cirúrgico.

O estudo com maior grau de evidência científica, desta revisão sistemática de 2014, foi um ensaio clínico aleatorizado de 2012, por *Sigurdardottir et al.*¹⁴ Neste estudo, uma amostra de 29 doentes foi seguida por um período de follow-up de 2 anos. Quinze doentes, deste grupo, foram submetidos a uma amigdalectomia. Após esta cirurgia, 13 de 15 doentes (86%) experienciaram uma melhoria dos seus sintomas dermatológicos, traduzindo-se numa redução de 30-90% do seu índice de extensão e gravidade da psoríase, (em inglês: “Psoriasis Area and Severity Index (PASI)”), em comparação com o controlo, que não obteve qualquer resultado no seu PASI. A maioria destes doentes manifestou este resultado terapêutico 2 meses após a cirurgia, e com manutenção deste quadro, sem recaídas, durante os 2 anos seguintes de follow-up.

Quanto a estudos mais recentes relativamente a esta revisão de 2014, temos muito poucos estudos. E os poucos que estão disponíveis à comunidade científica, são estudos não controlados, nomeadamente casos clínicos, com maior risco de comprometimento da sua veracidade científica.

Em 2015, *Simões et al*²⁵, no serviço de otorrinolaringologia do Hospital Universitário de Coimbra, apresentaram um caso clínico de um doente de 39 anos com uma história de amigdalites severas recorrentes, associada a um agravamento da sintomatologia e da extensão corporal das lesões da sua psoríase em placas crónicas (diagnosticado aos 32 anos de idade). O doente apresentava um índice de extensão e gravidade da psoríase, (em inglês: “Psoriasis Area and Severity Index (PASI)”) de 26,8. Não respondia satisfatoriamente a nenhuma da tripla terapêutica dermatológica a que estava submetido, nomeadamente: fototerapia (UVA), tratamento tópico com calipotriol mais betametasona e tratamento sistémico com acitretina oral. Portanto, tendo em conta estes episódios recorrentes infecciosos e das crises psoriáticas resistentes associadas, que contribuíram para uma grande degradação da qualidade de vida deste doente, o mesmo foi submetido a uma amigdalectomia com o intuito de, por um lado, cessar com as infeções amigdalinas recorrentes e, por outro, de compreender consequentemente se esta cirurgia acabaria por trazer algum benefício para sua psoríase em placas. Após a cirurgia, o doente não teve mais exacerbações da sua psoríase, com estabilidade clínica. Concretamente, 4 meses após a cirurgia as lesões tornaram-se residuais e mantiveram-se apenas discretas placas psoriáticas no joelho que eram perfeitamente controladas com terapêutica tópica. O doente passou a apresentar um PASI de 1. Após 2 anos, as placas residuais mantiveram-se, mas não houve mais exacerbações ou surgimento de novas lesões psoriáticas. O doente ficou muito satisfeito após a cirurgia, dada a melhoria substancial da sua qualidade de vida.

Outro estudo mais recente sobre o benefício terapêutico da amigdalectomia na psoríase apresenta a descrição de um caso clínico datado de 2017, por *Loyal, J. et al*⁴⁷. Neste caso, temos uma doente do sexo feminino de 19 anos, que se dirigiu aos serviços de saúde com uma história de pápulas e placas eritemato-descamativas pruriginosas com 7 semanas de evolução. As lesões envolviam as extremidades proximais, tronco, face e couro cabeludo. A doente refutou quaisquer antecedentes familiares de psoríase. Foram ainda referidos pela mesma, 3 episódios de amigdalite estreptocócica e duas faringites estreptocócicas nos últimos 6 meses antes de surgirem as primeiras erupções cutâneas. A clínica era bastante consistente com psoríase gutata. A doente tentou variadíssimos tratamentos dermatológicos que não obtiveram sucesso. Devido a estes episódios recorrentes e frequentes de faringo-amigdalites, a doente foi remetida para o serviço de otorrinolaringologia e acabou por ser submetida a uma amigdalectomia. Nos 2 meses após

a cirurgia, a psoríase da doente começou a regredir e aos 3 meses a doente apresentava-se completamente sem lesões. Os resultados clínicos podem ser evidenciados nas figuras 3 e 4. Esta remissão completa da psoríase motivou, consequentemente, a descontinuação de toda a terapêutica dermatológica.



Figura 3 – A-B. Pápulas e placas psoriáticas na região dorsal lateral e flanco antes (A) e 3 meses depois (B) da amigdalectomia. Adaptado de: Loyal, J., Flores, S., & Alikhan, A. (2017). *Resolution of psoriasis after tonsillectomy. Dermatology Online Journal*, 23(2). Retrieved from <https://escholarship.org/uc/item/3043t0mq>



Figura 4 – A-B. Pápulas e placas psoriáticas na região abdominal antes (A) e 3 meses depois (B) da amigdalectomia. Adaptado de: Loyal, J., Flores, S., & Alikhan, A. (2017). *Resolution of psoriasis after tonsillectomy. Dermatology Online Journal*, 23(2). Retrieved from <https://escholarship.org/uc/item/3043t0mq>

Concluindo, os estudos combinados existentes na literatura sugerem que a antibioterapia acaba por ser menos eficaz que a amigdalectomia no tratamento da psoríase crónica em placas e da psoríase gutata. Permitem-nos ainda considerar que esta cirurgia poderá ser uma alternativa terapêutica em doentes psoriáticos cujos seus sintomas dermatológicos estejam ligados a episódios infecciosos das amígdalas.

Ressalve-se, no entanto, que a maioria dos estudos são essencialmente casos clínicos e série de casos com poucos estudos controlados limitando assim o nível de evidência. Além disso, as características dos doentes que não demonstravam resposta terapêutica pós-amigdalectomia não foram corretamente descritas na literatura, o que por si só também se torna numa limitação.

Note-se também que, os períodos de follow-up após amigdalectomia, variam consoante os estudos e, apesar de estarem reportados vários anos de remissão, é incerto se esta remissão será permanente, considerando a dinâmica e a natureza da resposta imunitária bem como a possibilidade de ocorrer um recrescimento das amígdalas^{28,29,39}. Assim sendo, ainda é necessária maior investigação para que se possa compreender melhor tanto a eficácia a longo prazo da amigdalectomia como os grupos de doentes que maior benefício poderão retirar deste tratamento cirúrgico.

CONCLUSÃO

A elaboração desta revisão foi de extrema importância, na medida em que permitiu sintetizar e, conseqüentemente, clarificar melhor a literatura científica existente, relativamente à conexão destas duas patologias oriundas, de dois sistemas orgânicos diferentes. Foi possível compreender que existe de facto uma estreita ligação entre a psoríase e a amigdalite estreptocócica e que estes episódios infecciosos podem inaugurar ou descompensar a psoríase. Em particular, a psoríase gutata. Isto está comprovado por vários argumentos epidemiológicos, genéticos, histológicos e fisiopatológicos, demonstrados ao longo da revisão.

A antibioterapia e amigdalectomia têm demonstrado serem clinicamente benéficas no tratamento de doentes com psoríase, sendo a opção cirúrgica o tratamento mais eficaz até à data, com maiores remissões de doença a longo prazo. Com base na literatura, verifica-se que a amigdalectomia poderá, com efeito, beneficiar consideravelmente determinados pacientes até porque, como sabemos, a psoríase é influenciada por múltiplos polimorfismos genéticos e fatores ambientais, num espectro variável de evolução e severidade da doença, que acabam por se refletir na resposta ao tratamento convencional, que muitas das vezes tem demonstrado ser pouco eficaz e/ou com diversos efeitos adversos associados. Em alguns casos, a amigdalectomia poderá acabar por se tornar num tratamento adjuvante para a terapêutica existente atualmente para a psoríase e, deste modo, permitir reduzir a administração de fármacos potencialmente tóxicos para o doente ou dispendiosos economicamente (tais como os imunossuppressores e imunomoduladores de nova geração biológicos). Tudo isto poderá contribuir para uma potencial mudança nas normas de orientação clínica e na abordagem terapêutica destas doenças. É certo que a avaliação médica deve ser feita, caso a caso, de forma individual e considerando o doente como um todo antes de definir a terapêutica, reservando a amigdalectomia apenas para os doentes com uma psoríase recorrente e resistente à terapêutica standard e no caso de comprovar-se que o agravamento da doença esteja ligado a episódios de carácter infeccioso das amígdalas. No entanto, é mandatário maior investigação, com recurso a mais estudos controlados, com objetivo de compreender os efeitos a longo prazo da amigdalectomia nestes doentes, e esclarecer quais são os grupos e/ou potenciais características alvo, que os tornem mais suscetíveis a uma melhor resposta a este tipo de tratamento, de modo a que se possa implementar com maior segurança esta cirurgia na abordagem terapêutica futura da psoríase.

AGRADECIMENTOS

O meu trabalho final de mestrado que agora se apresenta, marca o fim do meu percurso de estudos no curso de Mestrado Integrado em Medicina em 2014. São seis anos que passaram a correr certamente. A vida é hoje! Os meus sinceros agradecimentos à minha família e amigos que sempre foram o meu pilar e motivadores nos momentos mais turbulentos, mas também nos momentos de grandeza. Um especial agradecimento ao Prof. Óscar Dias, por toda a atenção e dedicação plena transmitida a todos os seus alunos da cadeira de otorrinolaringologia. Obrigado por confiar e acreditar em nós!

Lisboa, maio 2020

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allen, H., Jadeja, S., Allawh, R. and Goyal, K. (2018). Psoriasis, Chronic Tonsillitis, and Biofilms: Tonsillar Pathologic Findings Supporting a Microbial Hypothesis. *Ear, Nose & Throat Journal*, 97(3), pp.79-82.
2. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: A population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2010;146(8):891-5
3. Baker BS, Swain AF, Fry L, Valdimarsson H. Epidermal T lymphocytes and HLA-DR expression in psoriasis. *Br J Dermatol* 1984; 110:555–64.
4. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 401-24.
5. Cohn, J., Pfeiffer, M. and Vernose, G. (2018). Complete Resolution of Guttate Psoriasis after Tonsillectomy. *Ear, Nose & Throat Journal*, 97(3), pp.62-63.
6. Haapasalo, K., Koskinen, L., Suvilehto, J., Jousilahti, P., Wolin, A., Suomela, S., Trembath, R., Barker, J., Vuopio, J., Kere, J., Jokiranta, T. and Saavalainen, P. (2018). The Psoriasis Risk Allele HLA-C*06:02 Shows Evidence of Association with Chronic or Recurrent Streptococcal Tonsillitis. *Infection and Immunity*, 86(10).
7. Winfield JM. Psoriasis as a sequel to acute inflammations of the tonsils. Clinical note. *J.Cutaneous Dis.* 1916;34:441.
8. Wu, W., Debbaneh, M., Moslehi, H., Koo, J. and Liao, W. (2013). Tonsillectomy as a treatment for psoriasis: A review. *Journal of Dermatological Treatment*, 25(6), pp.482-486.
9. Gudjonsson JE, Thorarinsson AM, Sigurgeirsson B, Kristinsson KG, Valdimarsson H. 2003. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol* 149: 530–534.
10. Wardrop P, Weller R, The role of focal infections in the pathogenesis of psoriasis and chronic urticaria - Paweł Łukasz Brzewski¹, Magdalena Spałkowska², Magdalena Podbielska², Joanna Chmielewska², Marta Wołek¹, Katarzyna Malec³, Anna Wojas-Pelc¹ Marais J, Kavanagh G. 1998

11. Tonsillitis and chronic psoriasis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 23:67–68.
12. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. 1992. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol* 128:39–42
13. Valdimarsson, H., Thorleifsdottir, R., Sigurdardottir, S., Gudjonsson, J. and Johnston, A. (2009). Psoriasis – as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. *Trends in Immunology*, 30(10), pp.494-501.
14. Sigurdardottir, S., Thorleifsdottir, R., Valdimarsson, H. and Johnston, A. (2013). The association of sore throat and psoriasis might be explained by histologically distinctive tonsils and increased expression of skin-homing molecules by tonsil T cells. *Clinical & Experimental Immunology*, 174(1), pp.139-151.
15. Kvestad E, Kvaerner KJ, Roysamb E, Tambs K, Harris JR, Magnus P. 2005. Heritability of recurrent tonsillitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131:383–387.
16. Mallbris L, Wolk K, Sanchez F, Stahle M. 2009. HLA-Cw*0602 associates with a twofold higher prevalence of positive streptococcal throat swab at the onset of psoriasis: a case control study. *BMC Dermatol* 9:5.
17. Victora GD, Nussenzweig MC. Germinal centers. *Annu Rev Immunol* 2012; 30:429–57.
18. Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, Love TJ, Valdimarsson H. Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8 T cells. *Clin Exp Immunol* 2004; 138:83–93.
19. Conrad C, Boyman O, Tonel G et al. Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med* 2007; 13:836–42
20. Peters BP, Weissman FG, Gill MA. Pathophysiology and treatment of psoriasis. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the*

- American Society of Health-System Pharmacists. 2000; 57(7):645–59. quiz 60-1. Epub 2000/04/18.
21. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. American journal of clinical dermatology. 2000; 1(3):159–65. Epub 2001/11/13.
 22. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009; 361(5):496–509. Epub 2009/07/31 361/5/496 [pii]. 10.1056/NEJMra0804595 [PubMed: 19641206]
 23. Tsoi LC, Spain SL, Knight J et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. Nat Genet 2012; 44:1341–8
 24. Owen CM, Chalmers R, O’Sullivan T, et al. Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. Cochrane Database Syst Rev 2013;(10):CD001976.
 25. Simões, J., Ribeiro, J., Ferreira, B. and Paiva, S. (2015). The role of tonsillectomy in psoriasis treatment. *Case Reports*, 2015(jan30 1), pp.bcr2014206899-bcr2014206899.
 26. Leigh IM, Navsaria H, Purkis PE, McKay IA, Bowden PE, Riddle PN. 1995. Keratins (K16 and K17) as markers of keratinocyte hyperproliferation in psoriasis in vivo and in vitro. Br J Dermatol 133:501–511.
 27. Ferran M, Galvan AB, Rincon C, Romeu ER, Sacrista M, Barboza E, Gimenez-Arnau A, Celada A, Pujol RM, Santamaria-Babi LF. 2013. Streptococcus induces circulating CLA(+) memory T-cell-dependent epidermal cell activation in psoriasis. J Invest Dermatol 133:999–1007

28. Mercier, B., Cottalorda, A., Coupet, C., Marvel, J. and Bonnefoy-Bérard, N. (2009). TLR2 Engagement on CD8 T Cells Enables Generation of Functional Memory Cells in Response to a Suboptimal TCR Signal. *The Journal of Immunology*, 182(4), pp.1860-1867.
29. National Clinical Guideline Centre (UK). Psoriasis: assessment and management of psoriasis. London: Royal College of Physicians (UK), 2012.
30. Huerta C, Rivero E, Rodríguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1559-65.
31. Saxena VN, Dogra J. Long-term use of penicillin for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol* 2005;15(5):359-62.
32. All caused by microbes but none a classic infection. *J Clin Exp Dermatol Res* 2016;4:362
33. Allen HB, Vaze ND, Choi C, et al. The presence and impact of biofilm-producing staphylococci in atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2014;150(3):260
34. LaPenta D, Rubens C, Chi E et al. Group A streptococci efficiently invade human respiratory epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:12115–19.
35. Osterlund A, Popa R, Nikkila T et al. Intracellular reservoir of *Streptococcus pyogenes* in vivo: a possible explanation for recurrent pharyngotonsillitis. *Laryngoscope* 1997; 107:640–7.
36. Foote PA Jr, Brook I. Penicillin and clindamycin therapy in recurrent tonsillitis. Effect of microbial flora. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115:856–9 / Brook I, Leyva F. The treatment of the carrier state of group A beta-hemolytic streptococci with clindamycin. *Chemotherapy* 1981; 27:360–7

37. Orrling A, Stjernquist-Desatnik A, Schalen C. Clindamycin in recurrent group A streptococcal pharyngotonsillitis – an alternative to tonsillectomy? *Acta Otolaryngol* 1997; 117:618–22
38. Brook I. Failure of penicillin to eradicate group A beta-hemolytic streptococci tonsillitis: causes and management. *J Otolaryngol* 2001; 30:324–9.
39. Kim SK, Kang HY, Kim YC, Lee ES. Clinical comparison of psoriasis in Korean adults and children: Correlation with serum anti-streptolysin O titers. *Arch Dermatol Res* 2010;302(4):295-9.
40. Brook I, Shah K. 2001. Bacteriology of adenoids and tonsils in children with recurrent adenotonsillitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110:844–848.
<https://doi.org/10.1177/000348940111000908> /
41. Roberts AL, Connolly KL, Kirse DJ, Evans AK, Poehling KA, Peters TR, Reid SD. 2012. Detection of group A Streptococcus in tonsils from pediatric patients reveals high rate of asymptomatic streptococcal carriage. *BMC Pediatr* 12:3.
<https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-3>.
42. Hall MJ, Lawrence L. Ambulatory surgery in the United States, 1996. *Advance data*. 1998; (300): 1–16. Epub 2000/02/08. [PubMed: 10662351]
43. Hoddeson EK, Gourin CG. Adult tonsillectomy: current indications and outcomes. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2009; 140(1):19–22.
Epub 2009/01/10. 10.1016/j.otohns. 2008.09.023
44. Wei JL, Beatty CW, Gustafson RO. Evaluation of posttonsillectomy hemorrhage and risk factors. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2000; 123(3):229–35. Epub 2000/08/30. 10.1067/mhn. 2000.107454

45. Windfuhr JP, Chen YS. Post-tonsillectomy and -adenoidectomy hemorrhage in nonselected patients. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2003; 112(1):63–70. Epub 2003/01/23.
46. Rachakonda, T., Dhillon, J., Florek, A. and Armstrong, A. (2015). Effect of tonsillectomy on psoriasis: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 72(2), pp.261-275.
47. Loyal, J., Flores, S., & Alikhan, A. (2017). Resolution of psoriasis after tonsillectomy. *Dermatology Online Journal*, 23(2). Retrieved from <https://escholarship.org/uc/item/3043t0mq>